

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 607**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2006 E 06837587 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 1948205**

54 Título: **Proceso para el control metabólico y la elevada depuración de solutos y soluciones para usar en éste**

30 Prioridad:

14.11.2005 US 273290

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.10.2015

73 Titular/es:

**THE UAB RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
1120 G. ADMINISTRATION BUILDING, 701 20TH
ST. SOUTH
BIRMINGHAM, AL 35294-0110, US**

72 Inventor/es:

**TOLWANI, ASHITA;
SPEER, RAJESH y
STOFAN, BRENDA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 547 607 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para el control metabólico y la elevada depuración de solutos y soluciones para usar en éste

La presente solicitud reivindica prioridad para y en beneficio de la solicitud no provisional US N° 10/273.290, presentada el 14 de noviembre de 2005.

5 Área de la divulgación

La presente divulgación se refiere en general al campo de la función renal y la enfermedad renal. La presente divulgación se refiere específicamente al uso de una solución de citrato trisódico regional definida diluida durante la terapia de reemplazo renal continua para el tratamiento de la enfermedad renal.

Antecedentes

10 La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) está bien establecida como una modalidad para el manejo de la insuficiencia renal en el paciente críticamente enfermo. Cuando se desarrolló primero la TRRC, las principales indicaciones de uso fueron el retiro de líquidos y de solutos asociados a la insuficiencia renal, como en los pacientes que presentan insuficiencia renal aguda (IRA). La insuficiencia renal aguda (IRA) es raramente un proceso aislado sino a menudo una complicación de afecciones subyacentes como septicemia, traumatismo y disfunción multiorgánica en pacientes críticamente enfermos. Como tales, las afecciones clínicas concomitantes afectan significativamente el desenlace del paciente. Las aplicaciones de TRRC han evolucionado con el tiempo para incluir el uso en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y otras indicaciones. La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) ha emergido recientemente como la técnica de diálisis de elección para pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal aguda (IRA). Existen varios tipos de terapia TRRC, entre otras, la hemofiltración venovenosa continua (HVVC). Se reconoce que en general la TRRC ofrece ventajas significativas a la diálisis intermitente para el control metabólico y de líquidos (1). Además, las elevadas velocidades de ultrafiltración (mayor o igual a 35 ml/kg/h) que utiliza la TRRC, como la HVVC, se han asociado a una mayor supervivencia de los pacientes (2).

25 Durante los procedimientos de TRRC, se deben añadir soluciones para mantener la sangre fluyendo a través del dispositivo de CRRT y evitar la coagulación. La heparina sódica es el anticoagulante más comúnmente utilizado para la TRRC. Los sistemas se limpian con frecuencia haciendo pasar heparina diluida por el sistema durante el procedimiento de cebado (5000-10 000 U/L de solución salina normal) seguido de un suministro constante de heparina durante la terapia. Durante muchos años, fue el anticoagulante de elección para todas las formas de diálisis que utilizaban una ruta sanguínea. Sin embargo, a medida que la TRRC se aplicaba a pacientes más profundamente enfermos, se encontró que la heparina se asociaba a las complicaciones ocasionadas por trastornos de la coagulación en los enfermos críticos. Los efectos secundarios que se pueden observar incluyen, pero no exclusivamente, anticoagulación sistémica, trombocitopenia y supresión de la secreción de aldosterona. Los efectos sobre la coagulación sistémica tornan problemática la administración de heparina en pacientes con hemorragia gastrointestinal o una lesión traumática en la cual la hemostasia está deteriorada debido al consumo del factor de coagulación o hemorragia oculta proveniente de heridas o sitios de punción vascular. El monitoreo frecuente de los estudios de coagulación y el recuento de plaquetas así como la vigilancia continua para determinar complicaciones hemorrágicas es esencial para cualquier paciente sometido a anticoagulación con heparina del sistema de TRRC. Los pacientes no requieren la aplicación de bolos de heparina antes de la iniciación de la terapia, ya que el objetivo no es anticoagular a los pacientes sino más bien proporcionar una anticoagulación regional para el sistema. Si la heparina utilizada para el cebado no se enjuaga completamente del sistema, los pacientes recibirán aún un pequeño bolo de heparina del volumen de cebado.

El citrato trisódico se ha utilizado durante muchos años como anticoagulante para productos hemáticos. Se introdujo en la TRRC como un anticoagulante regional al comienzo de la década de 1990. Se requiere una función hepática relativamente normal para metabolizar el citrato de sodio.

45 Por consiguiente, el citrato trisódico se ha utilizado para proporcionar anticoagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo durante la TRRC. El citrato afecta la anticoagulación mediante la unión con el calcio tornándolo no disponible para la cascada de coagulación. Puesto que varios pasos de la cascada de coagulación son dependientes de calcio, la ausencia de calcio evita la coagulación. Una vez que se retorna la sangre del circuito extracorpóreo al paciente, ésta se mezcla con la sangre venosa central que contiene calcio y el efecto anticoagulante se neutraliza. En otras palabras, el citrato cuando se retorna al paciente desde el circuito extracorpóreo ya no es un anticoagulante. Generalmente, se administra calcio al paciente de manera continua para evitar el agotamiento de las reservas de calcio que se puede producir como resultado de la unión del citrato al calcio y la pérdida de calcio a través del circuito extracorpóreo.

55 El estado anterior de la técnica ha reconocido que pueden surgir complicaciones cuando se usa citrato trisódico como anticoagulante regional. La toxicidad de este método incluye alcalosis metabólica debido a la acumulación de citrato y su posterior metabolismo a bicarbonato y los efectos del calcio ionizado sistémico reducido. Subjetivamente el paciente puede experimentar palpitations, hormigueo perioral y calambres estomacales. Las características objetivas de la toxicidad por citrato incluyen depresión miocárdica, arritmias y alcalosis sistémica que puede o no incluir un vacío aniónico (anion gap). La vigilancia adecuada de la velocidad de administración del citrato y el

monitoreo y la corrección del calcio ionizado sistémico pueden evitar estos efectos. Puesto que es necesaria una función hepática normal para el metabolismo del citrato trisódico, los pacientes con enfermedad hepática pueden ser propensos a desarrollar toxicidad por citrato y se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con citrato.

5 Aunque el uso de citrato para la anticoagulación regional ha demostrado ser superior al de la heparina (4), a menudo complica la TRRC. Un pequeño número de protocolos de anticoagulación regional con citrato ofrecen una elevada depuración de solutos pero también requieren varias soluciones personalizadas (5,6,7,8,9,10). La personalización de las soluciones, con los ajustes posteriores basados en el estado clínico del paciente o determinados por éste, consume los recursos de la farmacia en la preparación de las soluciones y aumenta el riesgo de error en la preparación de las mismas y en su administración (11). Esta personalización de las soluciones puede variar no sólo
10 entre los diferentes pacientes, sino que puede variar en el mismo paciente basado en los cambios en el estado clínico de éste. Además, si el estado clínico de un paciente cambia a lo largo del tratamiento, las soluciones preparadas previamente tendrán que ser descartadas, aumentando así el costo del tratamiento. En 2004, dos pacientes que recibieron TRRC murieron después de que por error se agregó cloruro de potasio, en lugar de cloruro de sodio, a un dializado preparado a medida (12,13). Dado que en la actualidad la FDA no requiere el análisis de control de calidad de los lotes, pueden pasar desapercibidos errores potencialmente peligrosos en la solución de TRRC. En una reciente encuesta internacional sobre el manejo de pacientes con IRA críticamente enfermos, las mayores preocupaciones con respecto a la TRRC incluyeron la anticoagulación, la coagulación en el dializador, la carga de trabajo del personal de enfermería, la falta de normas y los costos (3).

20 Tobe *et al* (Journal of Critical Care, vol. 18, N° 2, páginas 121-129) describen un nuevo protocolo de anticoagulación regional con citrato para la TRRC empleando únicamente soluciones comerciales.

Bihorac *et al* (American Journal of Kidney Diseases, Vol. 46, N° 5, páginas 909-918) describen la hemofiltración venovenosa continua con líquido de reemplazo a base de citrato.

25 El protocolo ideal de la TRRC debe proporcionar control del volumen, control metabólico (ácido-base y electrolitos) y adecuada depuración de solutos, sin complicaciones significativas relacionadas con hemorragia o coagulación y debe ser versátil para permitir el ajuste independiente de los parámetros anteriores. Además, el protocolo de la TRRC debe usar soluciones estandarizadas y no debe requerir más de dos o tres tipos diferentes de soluciones para reducir al mínimo la tensión de quienes preparan las soluciones y de los profesionales sanitarios. Por último, idealmente la TRRC se debe llevar a cabo con poca o ninguna interrupción.

30 La presente invención proporciona un kit de tratamiento según la reivindicación 1, un kit de TRRC según la reivindicación 6, un kit de TRRC según la reivindicación 7 y un kit de TRRC según la reivindicación 8.

35 La presente divulgación proporciona nuevas soluciones para usar con la TRRC. En una realización, el protocolo de la TRRC es un método de hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). La HDFVVC proporciona una depuración de solutos tanto difusiva como convectiva y mantiene fácilmente una fracción de filtración <20% a velocidades de flujo sanguíneo bajas y velocidades de efluente elevadas, lo que disminuye la probabilidad de coagulación en el filtro (14). La presente divulgación también proporciona un equipo simplificado de soluciones de TRRC para el uso en TRRC.

40 La modificación de la composición de las soluciones de TRRC para cada paciente demostró ser costosa, requerir mucho trabajo y ser propensa al error. Como resultado, ideamos en primer lugar un protocolo simplificado empleando citrato trisódico al 2% suministrado como líquido de reemplazo a 250 ml/h (citrato 17.5 mmol/h), con un dializado de solución salina normal estandarizado administrado a 1000 ml/h (15). Sin embargo, este método podría no proporcionar mayores velocidades del efluente sin causar simultáneamente graves complicaciones metabólicas.

45 En una realización, se dan a conocer un dializado a base de bicarbonato y una solución diluida de citrato utilizados para la anticoagulación y como líquido de reemplazo. La solución de citrato proporciona un control metabólico adecuado, una elevada velocidad de ultrafiltración y una anticoagulación regional eficaz sin necesidad de personalización basada en el estado clínico de cada paciente.

Breve descripción de las figuras

FIG. 1A muestra una realización de un diagrama esquemático del procedimiento de la terapia TRRC HDFVVC usando solución de CTS al 0.67% como solución de reemplazo de líquidos y bicarbonato-25 como solución de dializado.

50 FIG. 1B muestra una realización de un diagrama esquemático del procedimiento de la terapia TRRC HDFVVC usando solución de CTS al 0.5% como solución de reemplazo de líquidos y bicarbonato-25 como solución de dializado.

55 FIG. 2A muestra el control metabólico y de electrolitos en pacientes tratados con la terapia TRRC HDFVVC según se describe en este documento usando la solución de CTS al 0.67% como solución de reemplazo de líquidos y bicarbonato-25 como solución de dializado; los resultados se presentan como medianas y en rangos intercuartiles.

FIG. 2B muestra el control metabólico y de electrolitos en pacientes tratados con la terapia TRRC HDFVVC según se describe en este documento usando la solución de CTS al 0.5% como solución de reemplazo de líquidos y bicarbonato-25 como solución de dializado; los resultados se presentan como medianas y en rangos intercuartiles.

- 5 FIG. 3 muestra el tiempo de supervivencia del filtro dializador (permeabilidad) para pacientes tratados con la terapia TRRC HDFVVC según se describe aquí usando la solución de CTS al 0.67% (línea discontinua) o de CTS al 0.5% (línea sólida) como solución de reemplazo de líquidos y bicarbonato-25 como solución de dializado; los resultados se presentan mediante el análisis de Kaplan-Meier.

Descripción detallada

- 10 La presente divulgación proporciona soluciones estandarizadas de citrato diluido como solución de reemplazo de líquidos para utilizar en protocolos de TRRC y además proporciona métodos para usar la solución de citrato en protocolos de TRRC. La presente divulgación describe una solución de citrato trisódico (CTS) al 0.67% y una solución de CTS al 0.5% como solución de reemplazo de líquidos de citrato. La presente divulgación también proporciona soluciones estandarizadas de dializado y de calcio para utilizar en protocolos de TRRC y proporciona además métodos para usar las soluciones de dializado y de calcio en combinación con las soluciones de reemplazo de líquidos de citrato. Las soluciones estandarizadas y los métodos de la divulgación predefinida son una mejora práctica y económica respecto a los protocolos de TRRC publicados en la actualidad que incorporan soluciones de citrato.

- 20 El estado anterior de la técnica ha reconocido que las soluciones de citrato podrían ser utilizadas en métodos de TRRC. Los protocolos de TRRC del estado anterior de la técnica que utilizaban soluciones de citrato requerían soluciones personalizadas para satisfacer las necesidades de cada paciente a fin de abordar las necesidades metabólicas y de electrolitos y a menudo requerían otras modificaciones durante el uso como resultado del estado clínico cambiante del paciente. La tabla 1 describe los protocolos más recientes de TRRC HDFVVC que utilizan citrato para la anticoagulación regional. Como se puede observar, los protocolos descrito por Mehta (10), Kutsogiannis (9), Tobe (8) y Cointault (5) requieren el uso de 4 o más soluciones durante la TRRC. Los protocolos descritos por Gabutti (6) y Dorval (7) dan a conocer el uso de 3 soluciones; sin embargo, cabe señalar que las soluciones de citrato requieren personalización del nivel de potasio (Gabutti) o los niveles de potasio y fosfato (Dorval) dependiendo del estado clínico de cada paciente.

- 30 La solución de reemplazo de líquidos de citrato, la solución de dializado y la solución de calcio descritas son soluciones estandarizadas que no requieren modificación ni personalización basada en el paciente, ni modificación durante el uso basada en el estado clínico del paciente. Además, las soluciones de reemplazo de líquidos, de dializado y de calcio estandarizadas, son las únicas tres soluciones necesarias para la implementación de métodos de TRRC. Esta es una ventaja distinguible sobre muchos métodos del estado anterior de la técnica que requerían hasta 5 soluciones diferentes (y que eran personalizadas basándose en las necesidades de cada paciente). El uso de estas soluciones estandarizadas en TRRC, como por ejemplo, pero no exclusivamente, en HDFVVC permite una elevada depuración de solutos y propiedades de anticoagulación regional superiores. Por lo tanto, las nuevas soluciones estandarizadas dadas a conocer en este documento no requieren personalización basada en las necesidades de cada paciente. Además, las soluciones estandarizadas dadas a conocer en este documento no requieren modificaciones durante el uso. Las soluciones estandarizadas logran el control metabólico y de electrolitos, así como una velocidad del efluente constante, mediante la modificación de las velocidades de flujo de las soluciones en lugar de mediante el cambio de la composición de las soluciones.

Preparación de soluciones estandarizadas

- 45 La presente divulgación proporciona una nueva solución de reemplazo de líquidos de citrato estandarizada, una solución de dializado estandarizada y una solución de calcio estandarizada para utilizar en diversos protocolos de TRRC. Las soluciones se describen a continuación.

- 50 La presente divulgación describe una solución de reemplazo de líquidos de citrato estandarizada y el uso de la solución de reemplazo de líquidos de citrato en métodos de TRRC. La solución de reemplazo de líquidos de citrato contiene entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 mmol/L de citrato y entre aproximadamente 130 y aproximadamente 150 mmol/L de sodio (Na^+). En una realización, el sodio es isotónico (aproximadamente 140 mmol/L). Se describen dos realizaciones de la solución de reemplazo de líquidos de citrato: (i) una solución de citrato trisódico (CTS) al 0.67%; y (ii) una solución de CTS al 0.5%. En la primera realización, la solución de reemplazo de líquidos de CTS al 0.67% contiene 23 mmol/L de citrato y 140 mmol/L de sodio. La solución de CTS al 0.67% se preparó añadiendo lo siguiente en una bolsa vacía de 3 L: 2500 mL de NaCl al 0.45%, 500 mL de citrato al 4% (solución de CTS al 4%; Baxter, McGraw Park, IL, Estados Unidos) y 6 mL de NaCl concentrado (4 mmol/mL).
- 55 Como resultará evidente para un experto, se pueden utilizar métodos de formulación alternativos proporcionando volúmenes alternativos. En la segunda realización, la solución de CTS al 0.5% contiene 18 mmol/L de citrato y 140 mmol/L de sodio. La solución de citrato al 0.5% se preparó añadiendo lo siguiente en una bolsa vacía de 3 L: 2250 mL de NaCl al 0.45%, 325 mL de citrato al 4% (solución de TSC al 4%; Baxter, McGraw Park, IL, Estados Unidos) y

15 mL de NaCl concentrado (4 mmol/mL). Como resultará evidente para un experto, se pueden utilizar métodos de formulación alternativos proporcionando volúmenes alternativos.

La solución de dializado se compone de aproximadamente 120 a aproximadamente 145 mmol/L de sodio, de aproximadamente 110 a aproximadamente 130 mmol/L de cloruro (Cl^-), de aproximadamente 20 a aproximadamente 35 mmol de bicarbonato (HCO_3^-), de aproximadamente 2 a 4 mmol/L de potasio (K^+) y magnesio de aproximadamente 0.5 a 0.7 mmol/L. En una realización, la solución de dializado se compone de 140 mmol/L de sodio, 118.5 mmol/L de cloruro, 25 mmol/L de bicarbonato, 4.0 mmol/L de potasio y 0.58 mmol/L de magnesio (referido como bicarbonato-25). La solución de dializado se preparó añadiendo lo siguiente en una bolsa vacía de 4 L: 4000 mL de agua estéril para inyección, 240 mL de Normocarb® (Dialysis Solutions Inc., Toronto, Canadá), 36 mL de NaCl concentrado (4 mmol/ml) y 9 mL de KCl concentrado (2 mmol/mL). El Normocarb® contiene 140 mmol/L, cloruro 106.5 mmol/L, bicarbonato 35 mmol/L y magnesio 0.75 mmol/L. La solución de calcio contiene entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mmol/L de calcio. En una realización, la solución de calcio es una solución de gluconato de calcio de 38.75 mmol/L preparada agregando 200 mL de solución de gluconato de calcio al 10% a 1000 mL de NaCl al 0.9%. Se usó un dializado a base de bicarbonato para compensar el citrato retirado en el efluente [16,17].

Se pueden utilizar muchos métodos para formular las soluciones descritas. Lo anterior se proporciona solamente como ejemplo y no pretende excluir otros métodos de preparación de las soluciones.

Descripción de la técnica de TRRC

En la realización descrita en este documento, la técnica de TRRC fue HDFVVC. En una realización, se llevó a cabo una HDFVVC empleando un equipo de pre-bomba M100 Prisma de COBE con un dializador AN69 (área superficial eficaz de 0.9 m^2) a través de un catéter doble lumen 12 francés introducido en la vena yugular interna, la subclavia o la femoral. Las figuras 1A y 1B ilustran esquemáticamente el protocolo de TRRC con una solución de reemplazo de líquidos de citrato al 0.67% (FIG. 1A) y una solución de reemplazo de líquidos de citrato al 0.5% (FIG. 1B). El equipo de infusión de pre-bomba M100 está disponible en el comercio y consiste en una simple llave de paso y una línea de extensión que permite que una mayor porción de la línea de acceso sea diluida redirigiendo la solución de reemplazo de líquidos de citrato a la proximidad del sitio de acceso arterial y antes de la bomba de sangre. Dicha ubicación permite la anticoagulación de prácticamente todo el circuito extracorpóreo cuando la solución de reemplazo de citrato se suministra pre filtro. Dicha ubicación también mantiene la permeabilidad del filtro, prolongando la vida del mismo. La solución de calcio se administró a través de una línea venosa central independiente (o a través del puerto de infusión accesorio de un catéter venoso central de gran diámetro multilumen). Los niveles de calcio ionizado post filtro se midieron en el puerto de muestra de sangre post filtro (color azul) situado en la línea de retorno del dispositivo Prisma para guiar la dosis de citrato regional.

Puesto que el equipo de infusión se enruta a través del puerto del líquido de reemplazo del pre filtro del Prisma, la velocidad de infusión de la solución de reemplazo de líquidos de citrato es contabilizada por el dispositivo Prisma en los cálculos de retiro de líquido neto. En la realización descrita, la hemodiafiltración se llevó a cabo utilizando una velocidad de flujo sanguíneo de 90-180 mL/min. También se pueden utilizar otras velocidades de flujo sanguíneo como saben los expertos en el área. En una realización alternativa, se pueden usar velocidades de flujo sanguíneo de 50 a 250 ml/min. La dosis de diálisis obtenida usando los métodos descritos en este documento se puede calcular del modo conocido por los técnicos con experiencia. En una realización, se usó un esquema basado en el peso para determinar la dosis de diálisis. Empleando la máquina Prisma, la velocidad total del efluente en mL/h es igual a la suma de la velocidad del líquido de reemplazo (mL/h), la velocidad del dializado (mL/h) y la velocidad de retiro del líquido (mL/h). En la realización descrita en este documento, se usaron velocidades del efluente de 35 mL/kg/h y se determinaron mediante el peso corporal de los pacientes en kilogramos al inicio de la HDFVVC. También se pueden usar otras velocidades del efluente como resultará evidente a los técnicos con experiencia. En una realización alternativa, las velocidades del efluente pueden ser entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 ml/kg/h. La velocidad de administración de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado se puede variar independientemente entre aproximadamente 500 y aproximadamente 3500 ml/h. En una realización, la velocidad de administración de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado es de 1000 mL/h. La velocidad de administración puede ser determinada por el profesional sanitario basándose en las necesidades del paciente o los objetivos del tratamiento. La velocidad de administración de la solución de calcio puede variar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 150 mL/h. En una realización, la velocidad de administración de la solución de calcio es de aproximadamente 60 mL/h. La velocidad de administración puede ser determinada por el profesional sanitario basándose en las necesidades del paciente o los objetivos del tratamiento.

La velocidad de administración de la solución de reemplazo de líquidos de citrato, de la solución de dializado y de la solución de calcio se puede titular a partir de la velocidad de administración inicial determinada por el profesional sanitario basándose en las necesidades del paciente o los objetivos del tratamiento. Por ejemplo, la solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado se pueden titular a partir de la velocidad inicial en incrementos predeterminados para mantener los niveles de calcio ionizado post filtro entre 0.25 y 0.5 mmol/L. En una realización, los incrementos predeterminados son entre aproximadamente 25 y 200 mL/h.

La solución de calcio se puede titular mediante incrementos predeterminados para mantener los niveles de calcio ionizado sistémico entre 0.9 y 1.3 mmol/L. En una realización, los incrementos predeterminados son entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 mL/h. Por ejemplo, si los niveles de calcio ionizado sistémico están en el intervalo entre aproximadamente 0.8 y 0.9 mmol/L, la velocidad de administración de la solución de calcio se puede aumentar en 10 ml/h y si los niveles de calcio ionizado sistémico son menores de aproximadamente 0.8 mmol/L, la velocidad de administración de la solución de calcio se puede aumentar en 20 mL/h. Si los niveles de calcio ionizado sistémico son superiores a aproximadamente 1.3 mmol/L, la velocidad de administración de la solución de calcio se puede disminuir en incrementos de 10 ml/h hasta que se obtenga un nivel terapéutico.

En la realización descrita antes, la velocidad del efluente (mL/kg/h) se usó como un sustituto de la dosis de diálisis y se calculó de la manera siguiente:

$$\text{Velocidad del efluente} = (\text{velocidad de flujo del dializado (mL/h)} + \text{velocidad de flujo del líquido de reemplazo (mL/h)} + \text{velocidad de retiro de líquido (mL/h)}) / \text{peso del paciente (kg)}$$

Por ejemplo, un paciente de 70 kg requeriría una velocidad total del efluente de 2450 mL/h (70 kg x 35 mL/kg/h). Las velocidades para la solución de reemplazo de líquidos, la solución de dializado y de retiro del líquido se ajustarían después para alcanzar una velocidad del efluente de 2450 mL/h. En una realización, las velocidades de la solución de reemplazo de líquidos y de la solución de dializado se fijaron iguales al inicio de la TRRC (por ejemplo en >1000 ml/h) y se titularon según los requisitos metabólicos, de anticoagulación y de equilibrio de líquidos del paciente. Las velocidades de la solución de reemplazo de líquidos y de la solución de dializado también se pueden fijar para que sean diferentes entre sí. No obstante, la velocidad total del efluente permaneció constante.

En una realización alternativa, se puede usar un esquema que no se base en el peso para determinar la dosis de diálisis. En un ejemplo de dicho esquema, la velocidad de administración de la solución de reemplazo de líquidos y de la solución de dializado se puede fijar a una velocidad constante, con cambios hechos en la velocidad de retiro del líquido. Por ejemplo, las velocidades de administración de la solución de reemplazo de líquidos y de la solución de dializado se pueden fijar según se desee (por ejemplo de 500 a 3500 ml/h) y, dependiendo del estado de volumen deseado a lograrse, se puede ajustar la velocidad de retiro del líquido.

Monitoreo de la terapia TRRC

Se miden los niveles séricos de calcio ionizado y post filtro para asegurar que los niveles de calcio ionizado post filtro estén en el intervalo entre 0.25 y 0.5 mmol/L y los niveles séricos de calcio ionizado estén en el intervalo entre aproximadamente 0.9 y 1.3 mmol/L. Las mediciones se pueden realizar según determinen los profesionales sanitarios. En una realización, se midieron los niveles séricos de calcio ionizado y post filtro 1 hora después de la iniciación de la TRRC y a partir de entonces cada seis horas. También se determinan los gases en sangre arterial (GSA), los electrolitos séricos (entre otros, magnesio, calcio y fósforo), los parámetros de coagulación y el hemograma completo según determinen los profesionales sanitarios. En una realización, estos componentes se midieron al menos diariamente. Se instruyó a los profesionales sanitarios que exigieran pH sérico <7.20 o >7.45, bicarbonato <15 o >35 mmol/L, o calcio ionizado sistémico <0.9 o >1.3 mmol/L. Todos los cambios en la velocidad de retiro del líquido, la velocidad de la solución de reemplazo de líquidos de citrato o la velocidad de la solución de dializado dieron lugar a ajustes recíprocos para asegurar una velocidad del efluente constante de 35 mL/kg/h. Los filtros del dializador se cambiaron rutinariamente cada 72 horas de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El monitoreo de la toxicidad por citrato se realizó como se describió previamente (18).

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias, medianas y rangos intercuartiles. Las características al inicio y las medidas de los resultados se compararon usando la prueba t de Student o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para las variables cuantitativas y la prueba de Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las proporciones. La supervivencia del filtro se comparó usando las estadísticas de supervivencia de Kaplan-Meier y la prueba de logaritmo del rango (logrank). Un valor de p <0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Métodos de tratamiento

La presente divulgación también describe un método para tratar un individuo que tiene una enfermedad o una afección tratable usando TRRC y las soluciones estandarizadas descritas en este documento. En una realización, la enfermedad o afección es una enfermedad renal. La enfermedad renal puede ser, pero no exclusivamente, IRA e IRC. Hay una variedad de causas que contribuyen a la IRA o la IRC o las provocan; tales causas incluyen, pero no exclusivamente, nefritis, uso/ sobredosis de fármacos, intervención quirúrgica, complicaciones en prematuros y entornos neonatales, procedimientos de trasplante, quemaduras, traumatismos, septicemia, shock y disfunción multiorgánica (25). En una realización alternativa, la enfermedad o afección no es una enfermedad renal y puede incluir, entre otras, el uso o la sobredosis de fármacos, la corrección de anomalías ácido-base graves, el control del equilibrio soluto/líquido, la insuficiencia cardíaca congestiva, la eliminación de mediadores de septicemia o citocinas, los estados de edema cerebral, SDRA, el soporte hepático, la pancreatitis y el manejo de quemaduras (26). Los métodos de tratamiento comprenden identificar a un individuo que necesita dicho tratamiento y administrar a dicho

individuo la solución de reemplazo de líquidos de citrato estandarizada y la solución de dializado estandarizada según un protocolo de TRRC. En una realización, la solución de reemplazo de líquidos de citrato es la solución de CTS al 0.67% o la solución de CTS al 0.5% descritas previamente, la solución de dializado es la solución de bicarbonato-25 y el protocolo de TRRC es un protocolo de HDFVVC como el que se describe en este documento en el que se introduce la solución de reemplazo de líquidos de citrato a través del circuito extracorpóreo. La solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado se administran a velocidades entre aproximadamente 500 y 3500 mL/h y la velocidad del efluente es entre 20 y 45 mL/kg/h. En una realización, el citrato se administra a una velocidad entre aproximadamente 10 y 40 mM/h.

La presente divulgación también estipula un método para proporcionar anticoagulación regional durante un procedimiento de TRRC empleando las soluciones estandarizadas descritas en este documento. El método para proporcionar anticoagulación comprende identificar a un individuo que necesita dicha anticoagulación y administrar a dicho individuo la solución de reemplazo de líquidos de citrato estandarizada y la solución de dializado estandarizada según un protocolo de TRRC. En una realización, la solución de reemplazo de líquidos de citrato es la solución de CTS al 0.67% o la solución de CTS al 0.5% descritas previamente, la solución de dializado es la solución de bicarbonato-25 descrita y el protocolo de TRRC es un protocolo de HDFVVC como el que se describe en este documento en el que se introduce la solución de reemplazo de líquidos de citrato a través del circuito extracorpóreo para prevenir la coagulación. La solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado se administran a velocidades entre aproximadamente 500 y 3500 mL/h y la velocidad del efluente es entre 20 y 45 mL/kg/h. En una realización, el citrato se administra a una velocidad entre aproximadamente 10 y 40 mM/h.

La presente divulgación también proporciona métodos para prolongar la permeabilidad de un filtro de dializado utilizado durante un procedimiento de TRRC mediante el uso de las soluciones estandarizadas descritas previamente. El método para prolongar la permeabilidad de un filtro de dializado comprende identificar a un individuo que necesita TRRC y administrar a dicho individuo la solución de reemplazo de líquidos de citrato estandarizada y la solución de dializado estandarizada según un protocolo de TRRC. En una realización, la solución de reemplazo de líquidos de citrato es la solución de CTS al 0.67% o la solución de CTS al 0.5% descritas previamente, la solución de dializado es la solución de bicarbonato-25 descrita y el protocolo de TRRC es un protocolo de HDFVVC como el que se describe en este documento en el que se introduce la solución de reemplazo de líquidos de citrato a través del circuito extracorpóreo para prevenir la coagulación. Al prevenir la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo, la vida del filtro de dializado se prolonga. En una realización, la permeabilidad del filtro fue superior a 70% después de 72 horas de TRRC. La solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado se administran a velocidades entre aproximadamente 500 y 3500 mL/h y la velocidad del efluente es entre 20 y 45 mL/kg/h. En una realización, el citrato se administra a una velocidad entre aproximadamente 10 y 40 mM/h.

Ejemplos

La presente divulgación proporciona los ejemplos siguientes para ilustrar las enseñanzas provistas en este documento. Se debe comprender que los ejemplos siguientes describen la aplicación de ciertas realizaciones de la tecnología habilitada por la presente divulgación y no se deben tomar como limitantes de la presente divulgación en modo alguno. Las formulaciones, los métodos de administración y los usos descritos en los ejemplos pueden ser modificados como comprenderá un técnico con experiencia en el área y como se expone en la presente memoria. Información adicional sobre los métodos utilizados en la presente divulgación se puede encontrar en (24).

40 Características clínicas del paciente al inicio de la TRRC

Se realizaron dos estudios para evaluar las soluciones estandarizadas utilizadas junto con un protocolo de TRRC. En un estudio se usó la solución de CTS al 0.67% como solución de reemplazo de líquidos de citrato. En un segundo estudio, se usó la solución de CTS al 0.5% como la solución de reemplazo de líquidos de citrato. En ambos estudios la solución de dializado fue la solución de bicarbonato-25.

Para los estudios que utilizaron la solución de CTS al 0.67%, se estudiaron prospectivamente 24 pacientes adultos de CTI consecutivos con IRA que recibieron HDFVVC desde agosto de 2003 hasta febrero de 2004 en la Universidad de Alabama en Birmingham con solución de reemplazo de líquidos de citrato al 0.67% y solución de dializado (bicarbonato-25) a una velocidad del efluente de 35 mL/kg/h. Los protocolos de TRRC se implementaron como se describe en este documento. Para los estudios que utilizaron la solución de CTS al 0.5%, se estudiaron 32 pacientes de CTI consecutivos con IRA que recibieron HDFVVC desde mayo de 2004 hasta junio de 2005 empleando el mismo protocolo excepto que se utilizó la solución de reemplazo de líquidos de citrato al 0.5%. Los pacientes fueron elegibles para su inclusión en cualquiera de los grupos si tenían más de 19 años de edad y recibían al menos 48 horas de TRRC. Los datos recogidos luego de la inscripción en los grupos, incluyeron demografía, parámetros clínicos, puntuación de la gravedad de la enfermedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluational II) al inicio de la TRRC, análisis bioquímico del suero, gasometría arterial e índices de coagulación. Los datos de TRRC, que incluyeron velocidad del flujo sanguíneo, velocidad del dializado, velocidad del líquido de reemplazo, velocidad de retiro del líquido y permeabilidad del dializador, también se registraron diariamente.

Las características al inicio de los 24 pacientes de CTI tratados con solución de reemplazo de líquidos de citrato al 0.67% y los 32 pacientes de CTI tratados con solución de reemplazo de líquidos de citrato al 0.5% se muestran en la

5 tabla 2. También se resumen los parámetros metabólicos y de TRRC. Al comienzo de la TRRC, 15 de 24 pacientes (56%) del grupo de citrato al 0.67% tuvieron septicemia, 13 (54%) tuvieron oliguria, 21 (88%) fueron intubados y 14 (58%) necesitaron presores para el soporte hemodinámico. En el grupo del citrato al 0.5%, 13 de los 32 pacientes (41%) tuvieron septicemia, 19 (59%) tuvieron oliguria, 26 (81%) fueron intubados y 16 (50%) necesitaron presores. No hubo diferencias significativas entre las características al inicio entre los dos grupos.

Control metabólico y ácido-base del paciente en TRRC

10 El control ácido-base y electrolítico de los primeros 10 días de TRRC se muestra para ambos grupos de citrato al 0.67% (FIG. 2A) y al 0.5% (FIG. 2B). Los diagramas de caja muestran valores de la mediana para pH, pCO₂, bicarbonato, sodio y potasio séricos por cada día de TRRC, junto con rangos intercuartiles y valores extremos. En el grupo de citrato al 0.67% la mediana del pH varió entre 7.40 y 7.45. Las medianas del bicarbonato sérico y de pCO₂ variaron entre 21 y 27 mmol/L, y entre 30 y 38 mm de Hg, respectivamente. En el grupo de citrato al 0.5% la mediana del pH varió entre 7.36 y 7.43. Las medianas del bicarbonato sérico y de pCO₂ variaron entre 21 y 25 mmol/L, y entre 31 y 39 mm de Hg, respectivamente.

15 Se produjo más frecuentemente alcalosis metabólica durante la TRRC del grupo de citrato al 0.67% en comparación con el grupo de citrato al 0.5% ($p = 0.001$, Chi-cuadrado). Dieciocho de 24 pacientes en el grupo de citrato al 0.67% tuvieron un pH ≥ 7.50 (pH máximo 7.62) en algún momento durante la TRRC, en tanto sólo 9 de 32 pacientes en el grupo de citrato al 0.5% tuvieron un pH ≥ 7.50 (pH máximo 7.55). La alcalosis se mitigó ajustando las velocidades de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado, en vez de modificar la composición de las soluciones estandarizadas como se hizo en el estado anterior de la técnica. Por ejemplo, para corregir la alcalosis metabólica (pH ≥ 7.50) en un paciente en TRRC con una velocidad de flujo de la solución de dializado de 1500 ml/h y una velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato de 1500 ml/h, la velocidad de flujo de la solución de dializado se puede aumentar hasta una cantidad deseada y la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato se puede disminuir en una cantidad correspondiente para reducir la concentración final de citrato. Por ejemplo, en la realización en la que las velocidades de flujo para la solución de dializado y la solución de reemplazo de líquidos de citrato son ambas 1500 mL/h, la velocidad de flujo de la solución de dializado se puede aumentar a 1800 mL/h y la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato se puede disminuir a 1200 mL/h. Como se comentó antes, la velocidad del efluente permanece constante mientras las velocidades de flujo experimentan la modificación correspondiente. Disminuir la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato reduce la administración de citrato (y la producción de bicarbonato posterior) mientras que aumentar la velocidad de flujo de la solución de dializado (en la que la concentración de bicarbonato es de 25 mmol/L para la solución de dializado bicarbonato-25) aumenta el retiro de bicarbonato, reduciendo así los niveles séricos de bicarbonato. Dado que la solución de dializado es isotónica, se evitan problemas de hipo - o hipernatremia significativa. Ninguno de los pacientes tratados con la solución de CTS al 0.67% y 3% de los pacientes tratados con la solución de CTS al 0.5% sufrieron hipernatremia (sodio > 150 mmol/L), siendo el sodio máximo de 153 mmol/L. En comparación, empleando la solución de reemplazo de líquidos de citrato al 2% del estado anterior de la técnica, 23% de los pacientes tratados presentaron hipernatremia ($p < 0.01$ para ambos grupos, prueba exacta de Fisher) (19). Los niveles de potasio se normalizaron utilizando un baño de dializado de potasio de 4 mmol/L. Las medianas de los niveles séricos de sodio y potasio para los grupos de la solución de 0.67% y 0.5% de CTS variaron entre 134 y 138 mmol/L, y entre 3.6 y 4.2 mmol/L, respectivamente. Puesto que el dializado de bicarbonato-25 no contiene fósforo, algunas veces fue necesaria la complementación con fósforo.

Datos de coagulación y de calcio ionizado en la TRRC

45 En los pacientes tratados con solución de CTS al 0.67% ($n = 24$), el número medio de días de TRRC por paciente fue de 9.3 ± 8 . Se usó un total de 111 filtros. Luego de la iniciación de la TRRC, 92% de los filtros fueron permeables a las 24 horas, 80% a las 48 horas, y 69% a las 72 horas (FIG. 3). En los pacientes tratados con solución de CTS al 0.5% ($n = 32$), la media del número de días de TRRC por paciente fue de 7.8 ± 8 . Se usó un total de 137 filtros. Ochenta y nueve por ciento de los filtros fueron permeables a las 24 horas, 82% a las 48 horas y 80% a las 72 horas. No hubo diferencia significativa en la permeabilidad de los filtros entre grupos. Este resultado es un aumento drástico respecto al observado utilizando las técnicas del estado anterior de la técnica (véase la tabla 1, Tiempo de supervivencia del circuito a las 48 h).

50 Los niveles de calcio ionizado sistémico variaron entre 0.73 y 1.45 mmol/L, y entre 0.78 y 1.54 mmol/L para los pacientes tratados con la solución de CTS al 0.67% y la solución de CTS al 0.5%, respectivamente. Para cada valor de calcio ionizado sistémico anómalo, el ajuste a la velocidad de infusión de la solución de calcio (según se mencionó previamente en este documento), resultó en la normalización del nivel de calcio ionizado en el transcurso de 1 hora. En los estudios presentados no hubo sucesos de hipocalcemia clínicamente significativos y otros ajustes a la velocidad de infusión fueron mínimos una vez alcanzado el estado estacionario. La mayoría de los ajustes a la infusión de la solución de calcio sistémico se produjeron en las 24 horas siguientes a la iniciación de la TRRC. A pesar de variar la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato entre 900 y 2000 mL/h, los niveles de calcio ionizado post filtro se mantuvieron < 0.5 mmol/L en ambos grupos, excepto en un caso que se corrigió aumentando la velocidad del líquido de reemplazo. Los niveles de calcio ionizado post filtro variaron entre 0.17 y 0.56 mmol/L, y entre 0.78 y 1.54 mmol/L para los pacientes tratados con la solución de CTS al 0.67% y la solución de CTS al 0.5%, respectivamente. No hubo episodios de hemorragia ni casos de toxicidad por citrato

clínicamente significativos. La relación entre el calcio total máximo y el calcio ionizado fue de 2.8 para los pacientes tratados con la solución de CTS al 0.67% y 2.7 para los pacientes tratados con la solución de CTS al 0.5%. Globalmente, ambos grupos de citrato recibieron 80% de la terapia TRRC prescrita, en comparación con 68% según lo descrito por Venkataram *et al* (20). El transporte de los pacientes para procedimientos y los problemas de atención a los mismos, más bien contribuyeron fundamentalmente a pérdida de tiempo de tratamiento que a anticoagulación subterapéutica.

Discusión

El uso de soluciones estandarizadas en protocolos de TRRC según se describe en este documento proporciona ventajas significativas respecto al estado anterior de la técnica. Como se mencionó antes, los métodos de TRRC descritos utilizan únicamente tres soluciones estandarizadas, reduciendo así en gran medida el riesgo de errores en la administración y la preparación de las soluciones. La reducción de dicho riesgo es un inconveniente al usar los métodos del estado anterior de la técnica (23). Además, las soluciones no requieren modificación/personalización de las mismas basadas en el estado clínico del paciente y las soluciones se pueden usar para toda una población de pacientes (logrando así importantes ahorros en los costos de la preparación). Por consiguiente, las soluciones estandarizadas no requieren modificaciones adicionales. Si bien los protocolos de TRRC del estado anterior de la técnica utilizan soluciones comerciales, a menudo los aditivos se ajustan según las necesidades metabólicas de cada paciente y a veces es necesaria la personalización. En contraposición, las soluciones estandarizadas descritas en este documento utilizan composiciones estándar para la solución de reemplazo de líquidos de citrato, la solución de dializado (que actualmente está disponible en el comercio) y la solución de calcio. Luego del inicio de la TRRC, la composición de cada solución permanece inalterada. Esto permite la preparación de lotes de soluciones y el análisis de los lotes, por una unidad de mezcla de la farmacia. Si la TRRC se descontinúa, las soluciones no utilizadas quedan disponibles para otros pacientes y no se desechan.

El uso de soluciones estandarizadas en protocolos de TRRC según se describe en este documento también proporciona otros beneficios.

El uso de soluciones de reemplazo de citrato en métodos de TRRC proporcionó de manera uniforme una elevada depuración de solutos. Como se observa en la tabla 1 se obtuvieron velocidades de dosificación de la diálisis de 1 - 2 litros por hora. Los datos recientes sugieren que dosis de diálisis superiores conducen a mejores resultados clínicos. Schiff *et al* demostraron este resultado para la hemodiálisis intermitente, y Ronco *et al.* lo confirmaron usando HVVC (21,2). En una realización utilizada en este documento, la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado se ajustaron para compensar cambios en la velocidad de retiro del líquido y mantener así una velocidad del efluente de 35 ml/kg/h (determinada en parte basándose en el peso del paciente).

No obstante, se pueden usar otros protocolos. Puesto que no todos los nefrólogos usan un protocolo basado en el peso o mantienen una velocidad del efluente constante, la solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado se pueden iniciar a una velocidad de flujo inicial (tal como >1000 ml/h) y ajustar a criterio del profesional sanitario. Como resultado, los únicos cambios requeridos diariamente, dependiendo del estado de volumen deseado, son generalmente la velocidad de retiro del líquido. Incluso sin una dosificación basada en el peso, se logran un control metabólico excelente y una elevada depuración de solutos.

Los electrolitos en la solución estandarizada están presentes en concentraciones fisiológicas, reduciendo al mínimo el riesgo de catástrofe metabólica en un paciente. Por ejemplo, incluso intercambiar la solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado no dará lugar a una catástrofe metabólica como es el caso con las soluciones del estado anterior de la técnica para utilizar en TRRC. Imagine las consecuencias metabólicas de sustituir inadvertidamente una solución concentrada de citrato (CTS al 4%) cuando se utiliza como solución de reemplazo de líquidos, donde la concentración de sodio en las soluciones disponibles en el mercado puede ser tan alta como el 408 mmol/L (9, 10), por la solución de dializado, y después aumentar la velocidad de flujo de 200 mL/h (una velocidad común para la solución de reemplazo de líquidos de CTS al 4%) a 1000 mL/h (una velocidad común para la solución de dializado). También se pueden encontrar problemas cuando se usa citrato concentrado para la anticoagulación y un dializado con bajo contenido de sodio, según el protocolo de Mehta (10). Si se omite la solución de reemplazo de líquidos de citrato, o el dializado con bajo contenido de sodio se sustituye por error por la solución de reemplazo de líquidos de citrato, la hiponatremia resultante puede ser mortal. Empleando las soluciones estandarizadas de reemplazo de líquidos de citrato y de dializado descritas en este documento, cualquier intercambio accidental de las soluciones de dializado y de reemplazo de líquidos de citrato, o sus respectivas velocidades, resulta en consecuencias metabólicas insignificantes debido a la concentración diluida del citrato y al contenido de electrolitos fisiológico.

Cuando se usó la solución de CTS al 0.5% como solución de reemplazo de líquidos de citrato, se observó una concentración de citrato en el intervalo de 2-6 mmol/L con velocidades de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato variando entre 1 y 2 L/h. Se demostró previamente que una concentración sanguínea de citrato de 3-6 mmol/L corresponde a un nivel de calcio ionizado sistémico <0.35 mmol/L (22). La tabla 3 ilustra la concentración sanguínea de citrato para flujos sanguíneos y velocidades del líquido de reemplazo variables empleando el protocolo de citrato al 0.5%. Para intervalos en la velocidad del flujo sanguíneo de 100-180 mL/min y velocidades del líquido

de reemplazo entre 1-2 L/h, los niveles de calcio ionizado se mantienen fácilmente <0.5 mmol/L. Por consiguiente, se reducen al mínimo las complicaciones metabólicas empleando la solución de reemplazo de líquidos de citrato estandarizada.

5 Cuatro de los protocolos de TRRC que incorporan citrato (véase Tabla 1) usan una llave de paso de tres vías o un conector en Y (5,8,9,10) colocados en el extremo de la rama arterial del acceso venoso para la infusión de citrato. En estos protocolos, la solución de reemplazo de líquidos se administra como de costumbre a través del puerto de reemplazo de líquidos del pre filtro del dispositivo de diálisis. Dado que la llave de paso está fuera del circuito de la TRRC, el retiro del líquido neto medido por el dispositivo de TRRC no incluye la velocidad de infusión del citrato. Por lo tanto, los profesionales sanitarios, como el personal de enfermería, son responsables de incluir la cantidad de citrato infundido cuando se calcula el equilibrio de líquido neto. Como la presente divulgación incluye citrato en la solución de reemplazo de líquidos y la solución de reemplazo de líquidos de citrato se agrega en el puerto de reemplazo del prefiltro, los cálculos de la infusión de citrato son tenidos en cuenta por el dispositivo de diálisis en los cálculos del retiro de líquido neto. El procedimiento simplifica la tarea a los profesionales sanitarios y reduce al mínimo el riesgo de error en la administración de la terapia TRRC. Sólo dos protocolos usan citrato diluido y un total de 3 soluciones (6, 7) (véase Gabutti y Dorval en la tabla 1). En 2003, Dorval *et al.* (7) evaluaron prospectivamente 14 pacientes durante 72 horas usando un régimen de anticoagulación con citrato para HDFVVC. Si bien Dorval *et al.* mostraron que una solución de reemplazo de líquidos que contenía citrato simplificaba la TRRC, sólo 4 de los 14 pacientes recibieron realmente un dializado (y por lo tanto HDFVVC), y los restantes recibieron HVVC (sin un dializado). Se agregaron potasio y fósforo al líquido de reemplazo según fue necesario, de acuerdo con las necesidades del paciente, requiriendo por lo tanto personalización de las soluciones. Además, la velocidad de ultrafiltración se limitó a 2 L/h, debido al riesgo de toxicidad por citrato. Gabutti *et al.* (6) evaluaron 12 pacientes usando citrato diluido tanto en la solución de reemplazo de líquidos (13.3 mmol/L) como en la solución de dializado (13.3 mmol/L). En su método, las composiciones de la solución de dializado y/o la solución de reemplazo de líquidos de citrato se titularon basándose en el pH sistémico, requiriendo nuevamente modificación de los componentes de las soluciones. Si bien el protocolo simplificó el uso de citrato con la HDFVVC fue limitado al tener que reducir las velocidades del dializado y de ultrafiltración a pH alto, dado que ambas soluciones contenían citrato. Como resultado, algunos pacientes con alto valor de pH recibieron sólo líquido de reemplazo y no dializado. Además, en cinco pacientes se cambió de citrato a heparina por razones inciertas y la velocidad de ultrafiltración para todos los pacientes se limitó a 2 L/h. Finalmente, la supervivencia del filtro fue sólo de 15% a las 48 horas.

30 Los protocolos restantes de citrato que se muestran en la tabla 1 son más complicados, requieren soluciones y mezclas adicionales, y tienen menores tasas de supervivencia del filtro en comparación con la TRRC usando las soluciones estandarizadas de la presente divulgación. Algunos pacientes que recibieron citrato al 0.67% presentaron alcalosis leve y requirieron ajuste de la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos y de la velocidad de flujo de la solución de dializado para corregirla. Más tarde la alcalosis se mitigó en la segunda cohorte de pacientes por dilución de la solución de reemplazo de líquidos de citrato a 0.5%. Con el citrato al 0.5%, sólo se produjeron cambios en la velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos y la velocidad de flujo de la solución de dializado si se modificaba la velocidad de retiro del líquido, para mantener la velocidad del efluente en el nivel deseado (en los ejemplos a 35 mL/kg/h). Dado que el estado ácido-base fue controlado adecuadamente con la solución al 0.5%, otros ajustes en la velocidad fueron innecesarios.

40 El uso de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado estandarizadas en la TRRC permitió una reducción significativa de los costos en la administración de TRRC. Esto fue producto en gran parte de la estandarización de las soluciones, menos desperdicio y menos cambios de dializador para la coagulación. El costo de la solución para TRRC en el centro del solicitante, por paciente por día, disminuyó de \$ 370 a \$ 290 entre 1999 y 2005, principalmente por los menores costos de farmacia y la disponibilidad comercial de la solución de dializado (Gambro, Lakewood, CO Estados Unidos). Además, se demostró que el uso de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado estandarizadas en la TRRC, proporcionaba un control metabólico eficaz, elevadas velocidades de ultrafiltración y anticoagulación del circuito de TRRC, sin aumentar el riesgo de toxicidad por citrato. Se evitan los cambios en la composición de la solución de reemplazo de líquidos de citrato y de la solución de dializado, conteniendo de esta manera los costos, reduciendo la carga de trabajo y minimizando los errores. Por otra parte, el riesgo de eventos adversos en los pacientes, como hemorragia y catástrofe metabólica, es insignificante. La solución de reemplazo de líquidos de citrato y la solución de dializado estandarizadas son simples de producir y versátiles en cuanto a que se pueden usar para todo una población de pacientes. Por consiguiente, el uso de solución de reemplazo de líquidos de citrato y de solución de dializado estandarizadas proporciona una alternativa segura, eficaz y práctica a las soluciones de reemplazo de líquidos y a la solución de dializado disponibles en la actualidad y representa un importante paso hacia una aceptación más generalizada de la TRRC como la modalidad de elección para el reemplazo renal en pacientes críticamente enfermos.

Si bien la divulgación se ha descrito con respecto a un número limitado de realizaciones, los expertos en el área, con el beneficio de esta divulgación, apreciarán que se pueden concebir otras realizaciones que no se aparten del alcance de la divulgación tal como se dio a conocer en este documento. Concordantemente, el alcance de la divulgación sólo debe ser limitado por las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias citadas en este documento se incorporan por referencia como si se divulgaran en su totalidad en este documento.

Referencias

1. Clark WR, Murphy MH, Alaka KJ, Mueller BA, Pastan SO, Macias WL: Urea kinetics during continuous hemofiltration. *ASAIO J* 38: M664-667. 1992
- 5 2. Ronco C, Zanella M, Brendolan A, Milan M, Canato G, Zamperetti N, Bellomo R: Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centres. *Neph Dial Trans* 16: 230-237. 2001
3. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 355: 26- 30. 2000
- 10 4. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, Dubois B, Damas P: Citrate versus heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 30: 260-265. 2004
5. Cointault O, Kamar N, Bories P, Lavayssiere L, Angles O, Rostaing L, Genestal M, Durand D: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous haemodiafiltration using commercial solutions. *Neph Dial Trans* 19:171-178. 2004
- 15 6. Gabutti L, Marone C, Colucci G, Duchini F, Schonholzer C: Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge. *Intensive Care Med* 28:1419-1425.2002
7. Dorval M, Madore F, Courteau S, Leblanc M: A novel citrate anticoagulation regimen for continuous venovenous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 29:1186-1189. 2003
8. Tobe SW, Aujla P, Walele AA, Oliver MJ, Naimark DM, Perkins NS, Beardsall M: A novel regional citrate anticoagulation protocol for CRRT using only commercially available solutions. *J Crit Care* 18: 121-129. 2003
- 20 9. Kutsogiannis D, Mayers I, Chin WD, Gibney RT: Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration. *AJKD* 35: 802-811. 2000
10. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM: Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 38: 976 981. 1990
11. Mueller BA: Pharmacy aspects of Continuous Renal Replacement Therapies. 2004 Midyear Clinical Meeting, College of Pharmacy, University of Michigan. <http://ashp.omnibooksonline.com/2004/papers/PI-009.pdf>
- 25 12. External Patient Safety Review, Calgary Health Region, June 2004
13. Canada News Wire Group: Health Quality Council of Alberta releases recommendations for safe handling of potassium chloride containing products and preparation of continuous renal replacement therapy dialysis solutions in hospitals. July, 2004
- 30 14. Mehta R: Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidney Int* 67: 781-795. 2005
15. Tolwani A, Campbell R, Schenk M, Allon M, Warnock DG: Simplified citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 60:370- 374. 2001
16. Swartz R, Pasko D, O'Toole J, Starmann B: Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation. *Clin Nephrol* 61:134 143. 2004
- 35 17. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US: Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 17: 819-824. 2004
18. Meier-Kriesche HU, Finkel KW, Gitomer JJ, DuBose TD Jr.: Unexpected severe hypocalcemia during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 33: 1-4. 1999
- 40 19. Walker LJ, Campbell RC, O'Reilly PJ, Tolwani AJ. Continuous renal replacement therapy using 2% trisodium citrate regional anticoagulation: a prospective study [Abstract]. *Blood Purif* 19:333.2001
20. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P: Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 17: 246-250. 2002
21. Schiffil H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *NEJM* 346: 305-310. 2002
- 45 22. Flanigan MJ, Pillsbury L, Sadewasser G, Lim VS: Regional hemodialysis anticoagulation: hypertonic trisodium citrate or anticoagulation citrate dextrose. *Am J Kidney Dis* 27: 519-524. 1996
23. Mehta R: Acid-base and electrolyte management in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 20: 262-268. 2002
24. Tolwani AJ, Predergast, MB, Speer, RR, Stofan BS, Wille, KM: A Practical Citrate Anticoagulation CVVHDF Protocol for Metabolic Control and High Solute Clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* In Press. 2005
- 50 25. Ronco C, Zanella M, Brendolan A, Milan M, Canato G, Zamperetti N, Bellomo R: Management of severe acute renal failure in critically ill patients: an international survey in 345 centers. *Nephrol Dial Transplant* 16:230-237. 2001
26. Vanholder R, Biesen WV, Lameire N: What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 12:S40-S43. 2001

Tabla 1. Comparación de los protocolos de TRRC empleando anticoagulación regional con citrato

Año/ autor	Nº Pt.	BFR* (mL/min)	Solución de citrato (mM/L)	Velocidad de citrato I	Solución de reemplazo (mM/L)	Velocidad de flujo de la solución de reemp.	Composición del dializado (mM/L)	Velocidad de D**	Solución de Ca (mM de Ca elemental/L)	Velocidad de calcio	Tiempo de supervivencia del circuito 48 h	Nº de soluciones de TRRC
Mehta 1990	18	100	CTS+ citrato 140 Na 408	140-220 mL/h (19.6-30.8 mM/h)	Prefiltro: SN 0.9% post filtro: SN 0.9% y variable	Pre filtro: 500 mL/h post filtro: 0.2-1.5 L/h	NA 117 Cl 81-121 K 0-4 Mg 1 dextrosa 0.1% HCO ₃ 0-40	1 L/h	CaCl 0.8%	40-60 mL/h	68%	5
Kutso giannis 2000	9	100-125	CTS citrato 140 Na 408	140-190 mL/h (19.6-26.6 mM/h)	Pre filtro: Na 150.3 Cl 121 HCO ₃ 33.3 K 3-4 Mg 0.7	Pre filtro 1-1.5 L/h	Na 117 Cl 121.5 K 3-4 Mg 0.7	1-1.5 L/h	CaCl 0.75%	40-60 mL/h	68%	4
Gabutti* 2002	12	150	Citrato 13.3 Na 139.9 Mg 0.75 (K según sea necesario)	1.5 L/h (23 mM/h)	Véase solu ción de citrato	Véase solución de citrato	Citrato 13.3 Na 139.9 Mg 0.75 (K según sea necesario)	500 mL/h	5% CaCl o 350 mM/L	Velocidad media: 10 mL/h o 3.31 mM/h	15%	3
Dorval* 2003	14	125	Hemocitrasol- 20 Na 145 citrato 20 glucosa 10 (K y PO ₄ según sea necesario)	1.25 L/h (25 mM/h)	Véase solu ción de citrato	Véase solu ción de citrato	(Dializa do agrega do en sólo 27% de los pacientes) SN 0.9% Na 154	1 L/h pm	Mg 16 mM/L & 1% CaCl 70 mM/L	50 mL/h o 3.5 mM/h	50%	3
Tobe 2003	15	100	ACD-A® citrato 113 Na 224	150 mL/h (17 mM/h)	Pre filtro: SN 0.9% o ½ SN	0-1 L (iniciado para HCO ₃ > 25)	Normo carb@ Na 140 HCO ₃ 35 Cl 106.5 Mg 0.75 (K según sea necesari o)	1-1.5 L/h	CaCl 4 g en 1 L D5W	50 mL/h	~50%	4

Año/ autor	Nº Pt.	BFR* (mL/min)	Solución cittrato (mM/L)	Velocidad de citrato I	Solución de reemplazo (mM/L)	Velocidad de flujo de la solución de reemp.	Composición del dializado (mM/L)	Velocidad de D**	Solución de Ca (mM de Ca elemental/L)	Velocidad de calcio	Tiempo de supervivencia del circuito 48 h	Nº de soluciones de TRRC
Coin tault* 2004	17	125	ACD-A® cittrato 113 Na 224	250 mL/h ~ (30 mM/h)	Pre filtro: Hemo sol & Hemo sol con bicarbonato Na 144 HCO ₃ 35 lactato 3 Mg 0.5 calcio 1.75 (mezcla de 2 soluciones) Para revisión por expertos	1.2 L/h	Hemo sol & Hemo sol con bicarbonato Na 144 HCO ₃ 35 lactato 3 Mg 0.5 Ca 1.75 (la mezcla de soluciones se varía para ajustar el bicarbonato)	1.2 L/h	CaCl 45.6 mM/L	30 mL/h o 1.37 mM/h	41%	4
Tolwani 2005	32	100-150	CTS cittrato 18 Na 140	1-1.5 L/h(18-27 mM/h)	Véase solución de cittrato	Véase solución de citrato	Na 140 K4 HCO ₃ 25 Mg 0.58 (solución similar disponible en el comercio)	1-2 L/h	Glucó nato calcio mM/L	60 mL/h o 2.3 mM/h	82%	3

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con HDFVVC* (los valores se presentan como medias \pm desviación estándar)

	0.67% de citrato	0.5% de citrato
Pacientes	N = 24	N = 32
Media de edad (años)	63 \pm 15	59 \pm 16
Hombres:Mujeres	11:13	22:10
Etiología de la IRA		
Septicemia	15	14
Cirugía	5	1
Cardiogénico/otros	4	17
Media de APACHE II **	26 \pm 6	26 \pm 6
Media del peso (kg)	95 \pm 15	90 \pm 19
Media de BUN (mg/dL) **	91 \pm 37	73 \pm 35
Media de creatinina (mg/dL) **	4.2 \pm 1.4	4.3 \pm 1.6
Media del pH **	7.33 \pm 0.1	7.34 \pm 0.09
Media de pCO ₂ (mm de Hg) **	33 \pm 11	34 \pm 9
Media de HCO ₃ (mmol/L) **	19 \pm 5	19 \pm 5
Media de Na (mmol/L) **	139 \pm 7	137 \pm 7
Media de K (mmol/L) **	4.5 \pm 1.0	4.4 \pm 0.8
Características de la TRRC		
Media de días de TRRC/paciente	9.3 \pm 8	7.8 \pm 8
Media de la velocidad del efluente de TRRC (mL/kg/h)	35	35
Media del flujo sanguíneo (mL/min)	117 \pm 12	116 \pm 13
Media de la velocidad del líquido de reemplazo (mL/h)	1200 \pm 229	1211 \pm 240
Media de la velocidad de retiro del líquido (mL/h)	186 \pm 57	129 \pm 64
Media de la velocidad del dializado (mL/h)	1919 \pm 437	1775 \pm 542
* Para todas las comparaciones entre grupos, p = SN **al inicio de la TRRC		

5 Tabla 3. Concentración sanguínea de citrato para velocidades de flujo sanguíneo y velocidades de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato variables usando solución de CTS al 0.5%

Velocidad de flujo sanguíneo (ml/min)	Citrato** (mmol/L) a VF* 1 L/h	Citrato** (mmol/L) a VF* 1.5 L/h	Citrato** (mmol/L) a VF* 2 L/h
100	3	4.5	6
120	2.5	3.75	5
150	2	3	4
180	1.7	2.5	3.3
200	1.5	2.25	3

*VF = velocidad de flujo de la solución de reemplazo de líquidos de citrato

** Una concentración de citrato de 3-6 mmol/L corresponde a una concentración de calcio ionizado sistémico menor de 0.35 mmol/L

REIVINDICACIONES

1. Un kit de tratamiento de terapia de reemplazo que consiste en
 - una solución de reemplazo que contiene 15-25 mmol/L de citrato y 130-150 mmol/L de sodio, y una solución de dializado que contiene entre aproximadamente 110 y aproximadamente 130 mmol/L de cloruro, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 35 mmol/L de bicarbonato, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 mmol/L de potasio, y entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 0.7 mmol/L de magnesio.
2. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la solución de dializado contiene 140 mmol/L de sodio, 118.5 mmol/L de cloruro, 25 mmol/L de bicarbonato, 4.0 mmol/L de potasio y 0.58 mmol/L de magnesio.
3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además una solución de calcio que contiene entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50 mmol/L de gluconato de calcio.
4. El kit de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la solución de calcio contiene 38.75 mmol/L de gluconato de calcio.
5. El kit de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el kit de tratamiento de TRRC es un kit de tratamiento de HDFVVC.
6. Un kit de TRRC para utilizar en el tratamiento de una enfermedad renal, que consiste en el kit de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.
7. Un kit de TRRC para usar en terapia de anticoagulación regional, que consiste en el kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
8. Un kit de TRRC para usar en tratamiento de HDFVVC, que comprende una solución de reemplazo que contiene 15-25 mmol/L de citrato y 130-150 mmol/L de sodio, y una solución de dializado que contiene entre aproximadamente 110 y aproximadamente 130 mmol/L de cloruro, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 35 mmol/L de bicarbonato, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 mmol/L de potasio, y entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 0.7 mmol/L de magnesio.

25

FIG. 1A

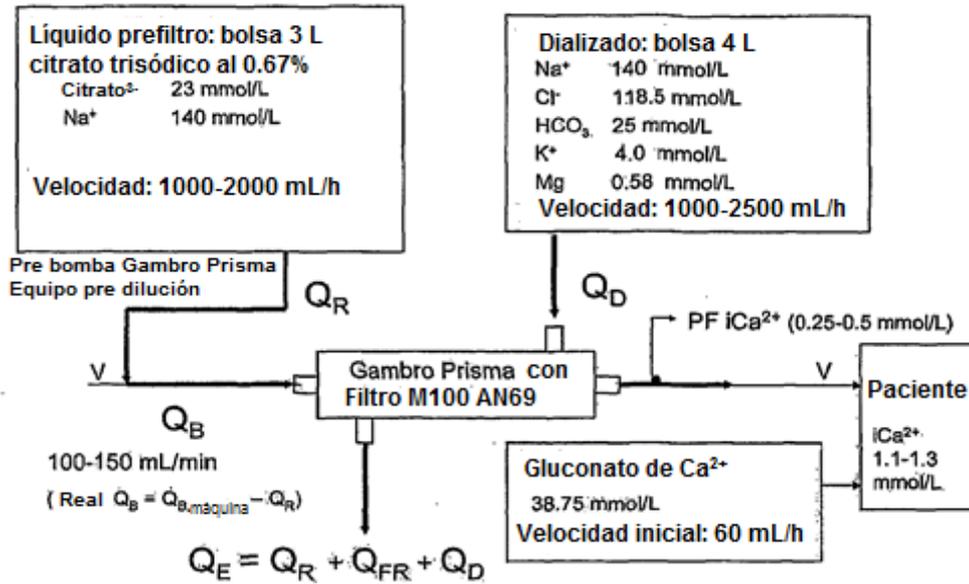


FIG. 1B

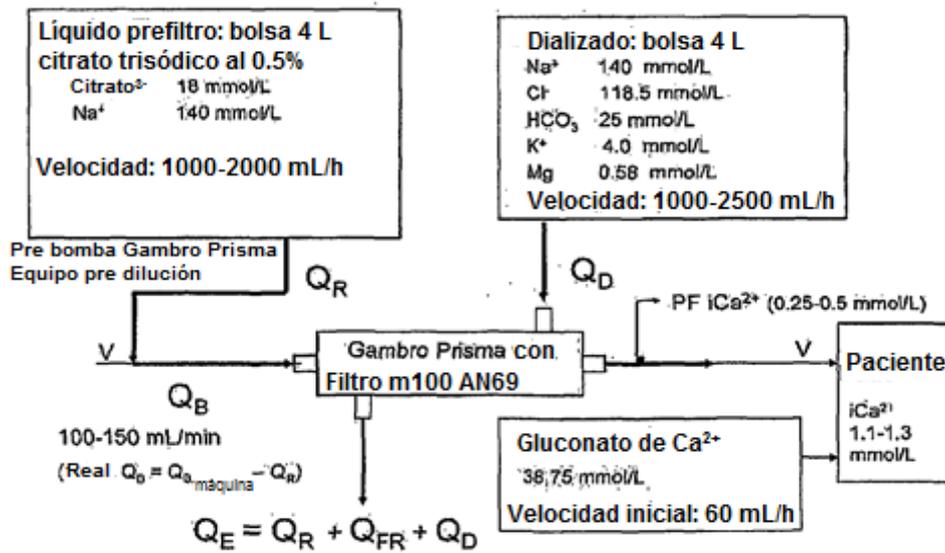


FIG. 2A

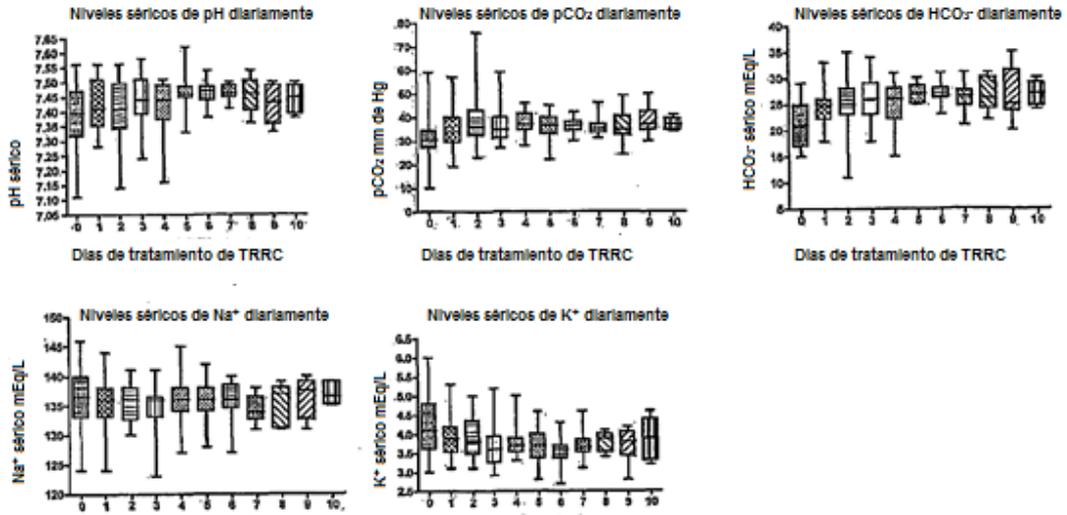


FIG. 2B

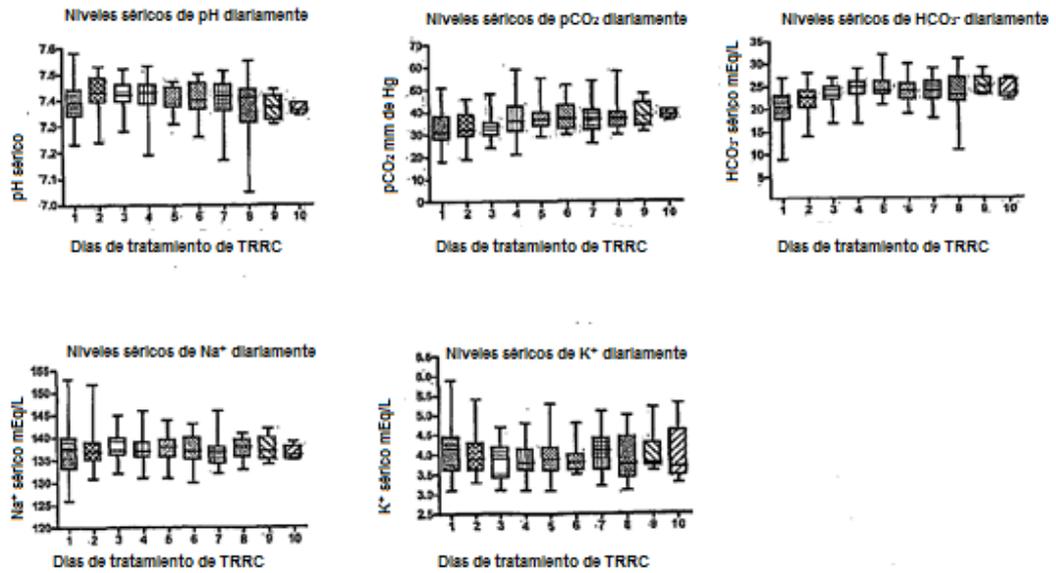


FIG. 3

